

Serie

Cáncer de Mama

Efectos del Fulvestrant, respecto del Anastrozol, como Terapia de Primera Línea en el Cáncer de Mama Avanzado

2014 San Antonio Breast Cancer Symposium;
Abstract S6-04. Dic 9-13, 2014, San Antonio, EE.UU.

Comentario crítico
Dra. Clara Roffé



Efectos del Fulvestrant, respecto del Anastrozol, como Terapia de Primera Línea en el Cáncer de Mama Avanzado

En las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o con cáncer de mama metastásico, con expresión de receptores hormonales, el tratamiento inicial con fulvestrant se asocia con ventajas importantes en términos de la supervivencia general, respecto de la terapia con anastrozol.

Introducción

En el estudio en fase III CONFIRM, el tratamiento con 500 mg de fulvestrant se asoció con beneficios significativos sobre la mediana de la supervivencia general (SG), en comparación con la terapia con fulvestrant, en dosis de 250 mg (26.4 y 22.3 meses, respectivamente; *hazard ratio* [HR]: 0.81; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.69 a 0.96; $p = 0.02$), en las pacientes con cáncer de mama con expresión de receptores hormonales (RH), luego del fracaso del tratamiento endocrinológico previo. En el *Fulvestrant First-line Study comparing endocrine Treatments* (FIRST) se comparó la eficacia del tratamiento con fulvestrant en dosis de 500 mg, respecto del anastrozol, como terapia de primera línea en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, con expresión de RH, o con cáncer de mama metastásico. En el primer análisis, el tratamiento con fulvestrant en dosis de 500 mg fue igual de eficaz que el anastrozol, en términos del índice de beneficio clínico (criterio principal de valoración) y mejoró significativamente el tiempo hasta la progresión (parámetro secundario de análisis). En el análisis de seguimiento, la mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 23.4 meses en las mujeres tratadas con fulvestrant en dosis de 500 mg, en comparación con 13.1 meses en las pacientes que recibieron anastrozol (HR: 0.66; IC 95%: 0.47 a 0.92; $p = 0.01$). En la presente ocasión, los autores comunican los resultados del FIRST, en términos de la SG.

Pacientes y métodos

El FIRST fue un estudio en fase II, aleatorizado y abierto (NCT00274469), que comparó la eficacia del tratamiento con fulvestrant en dosis de 500 mg por vía intramuscular los días 0, 14 y 28 y, luego, cada 28 días, y anastrozol (1 mg diario por vía oral). Las participantes, con cáncer de mama avanzado, no habían recibido terapia endocrinológica con anterioridad. La SG (intervalo entre el reclutamiento y el deceso) se comparó con pruebas de orden logarítmico sin ajuste, luego de que se produjeran alrededor del 65% de los fallecimientos. Los efectos del tratamiento se analizaron en diferentes subgrupos de pacientes, según la edad, la expresión de RH y el compromiso visceral. Para las mujeres que permanecían vivas y para aquellas para quienes no se dispuso de

información sobre la evolución se consideraron los datos de la última fecha con vida; de la misma manera se evaluaron las 20 mujeres invitadas, que no participaron en la fase de seguimiento. Se registraron los efectos adversos graves.

Resultados

A partir de febrero de 2006 fueron reclutadas 205 pacientes (mediana de edad de 67 años) en 62 centros de 9 países; 102 participantes recibieron fulvestrant en dosis de 500 mg, en tanto que 103 mujeres fueron tratadas con anastrozol. En julio de 2014, 33 de las 205 participantes (16.1%) permanecían con vida y 137 habían fallecido (66.8%). La mediana de la SG fue significativamente mayor en las pacientes asignadas a fulvestrant (54.1 meses), en comparación con las mujeres tratadas con anastrozol (48.4 meses; HR: 0.70; IC 95%: 0.50 a 0.98; $p = 0.041$). Los análisis de SG en subgrupos específicos de pacientes confirmaron la superioridad del tratamiento con fulvestrant, respecto de la terapia con anastrozol (prueba de interacción global, $p = 0.755$). El 23.8% de las mujeres asignadas a fulvestrant y el 21.4% de las pacientes que recibieron anastrozol refirieron efectos adversos graves.

Conclusión

Los resultados del estudio demostraron una supervivencia durante períodos más prolongados en las mujeres con cáncer de mama y RH positivos que recibieron tratamiento inicial con fulvestrant en dosis de 500 mg, en comparación con las pacientes tratadas con anastrozol (mediana de la diferencia en la SG de 5.7 meses). La superioridad de la terapia con fulvestrant se confirmó en todos los subgrupos establecidos de antemano. Por lo tanto, el FIRST fue el segundo estudio aleatorizado que demostró ventajas en la SG en asociación con el tratamiento con fulvestrant, respecto de otras terapias endocrinológicas. El tratamiento prolongado no se asoció con efectos adversos inesperados. Si los resultados se confirman en el estudio en fase III FALCON (NCT01602380), el fulvestrant en dosis de 500 mg podría convertirse en la terapia endocrinológica de primera línea para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o con cáncer de mama metastásico, con expresión de RH.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicsalud.com

Puntos destacados

- ✘ En comparación con el tratamiento con anastrozol (un inhibidor de la aromatasas de tercera generación), en el estudio abierto en fase II FIRST, la administración de fulvestrant mejoró en 5.7 meses la SG de las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, con expresión de receptores hormonales.
- ✘ El tratamiento con fulvestrant redujo el riesgo de mortalidad en un 30%; el beneficio se comprobó en todos los subgrupos de pacientes.
- ✘ El tratamiento con fulvestrant prolongó el tiempo hasta la progresión de la enfermedad; hasta ahora no se dispone de otro tratamiento endocrinológico con ven-

tas netas sobre la supervivencia y el tiempo hasta la progresión, en el contexto de la terapia de primera y segunda líneas.

✘ El criterio principal de valoración del estudio FIRST fue el índice de beneficio clínico (IBC), definido como la respuesta objetiva o la enfermedad estable durante 24 semanas o más. En un primer análisis, el IBC fue del 72.5% en las mujeres tratadas con fulvestrant y del 67% en las pacientes que recibieron anastrozol (*odds ratio*: 1.30; $p = 0.386$). El índice de respuesta objetiva fue del 36% y 35.5%, respectivamente.

✘ El FIRST, a pesar de ser un ensayo en fase II, fue el segundo estudio que demostró las ventajas del fulvestrant en términos de la supervivencia, en pacientes con cáncer de mama avanzado.

Título original: Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Overall Survival from the Phase II "FIRST" Study

Traducción textual: El Fulvestrant en Dosis de 500 mg frente al Anastrozol como Terapia de Primera Línea en el Cáncer de Mama Avanzado: Supervivencia General en el Estudio de Fase II "FIRST"

Autores: Robertson J, Llombart-Cussac A, Ellis M y colaboradores

Fuente: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium; Abstract S6-04. Dic 9-13, 2014, San Antonio, EE.UU.

Comentario crítico

Hacia nuevas estrategias en el tratamiento endocrino del cáncer de mama avanzado hormonosensible de la posmenopausia

Dra. Clara Roffé

Médica Oncóloga
Directora Médica
Laboratorio Tuteur, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

A diario, los oncólogos nos encontramos con una de las afecciones más prevalentes en nuestro universo, el cáncer de mama, y con una permanente necesidad de nuevas alternativas terapéuticas para pacientes posmenopáusicas con enfermedad avanzada hormonosensible.

Entre el 70% y el 80% de las pacientes con cáncer de mama metastásico presentan receptores estrogénicos positivos. Para esta categoría de pacientes, el tratamiento hormonal es el que se posiciona como inicial y de preferencia, sobre todo en aquellas mujeres que no tienen compromiso visceral sintomático y con enfermedades no rápidamente evolutivas.

Las guías internacionales aconsejan claramente considerar este tipo de tratamiento en este subconjunto de pacientes, que permite mantener una calidad de vida adecuada, prolongar la supervivencia libre de progresión y mejorar la supervivencia global.

La terapia endocrina en el cáncer de mama ofrece varias opciones, desde el tamoxifeno hasta los inhibidores de la aromatasa y el fulvestrant. Estas pacientes van a tener un tiempo de tratamiento relativamente prolongado, por lo que se verán expuestas a muchas de estas alternativas.

En diciembre de 2014 se presentó en el *San Antonio Breast Cancer Symposium* un resumen interesante, que abre el camino hacia nuevas posibilidades terapéuticas enfocadas en la primera línea para el segmento de enfermedad avanzada.

El trabajo mostró resultados del estudio *Fulvestrant fIRst-line Study comparing endocrine Treatments* (FIRST). Tuvo como antecedente el estudio fase III CONFIRM, que estableció el uso de fulvestrant en dosis de 500 mg frente a dosis de 250 mg, con una clara mejoría

en la mediana de la supervivencia global para el primer grupo. El estudio FIRST fase II, aleatorizado y abierto, reclutó 205 pacientes, con una relación aproximada de 1:1 para cada uno de los grupos mencionados. Comparó la eficacia del fulvestrant, con indicación actual en pacientes con recaídas a otras terapias antiestrogénicas (SERM [*selective estrogen receptor modulators*], como el tamoxifeno, e inhibidores de la aromatasa), con un inhibidor de la aromatasa indicado como adyuvante y en enfermedad avanzada, el anastrozol, en las dosis habituales, en el tratamiento de primera línea para el cáncer de mama localmente avanzado y metastásico en pacientes posmenopáusicas con receptores estrogénicos positivos.

En primer término, en relación con el índice de beneficio clínico, establecido como criterio principal de valoración, el fulvestrant en dosis de 500 mg fue similar en eficacia al anastrozol, pero superó claramente el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, que fue el criterio secundario de valoración.

El tiempo hasta la progresión fue de 23.4 meses para el fulvestrant y de 13.1 meses para el anastrozol. En cuanto a la supervivencia global, ésta fue claramente superior en la rama tratada con fulvestrant (54.1 meses), en comparación con la rama que recibió anastrozol (48.4 meses), con una diferencia de 5.7 meses a favor del grupo investigacional. Con respecto a los eventos adversos, no hubo diferencias con respecto a lo ya conocido para los dos fármacos.

Este estudio fase II, con sus datos de eficacia y seguridad, ha sentado las bases del estudio FALCON fase III, cuyo objetivo es demostrar que el fulvestrant, en dosis de 500 mg, es más eficaz que el anastrozol, en dosis de 1 mg, como primera línea de tratamiento en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible localmente avanzado o metastásico.

Frente a los resultados ya presentados en el estudio FIRST, y los que se esperan con el estudio FALCON, tal vez nos encontremos a las puertas de una nueva alternativa terapéutica de primera línea para un grupo de pacientes que tienen una supervivencia suficiente como para transitar varias líneas de tratamiento, con una calidad de vida adecuada.